

REAÇÕES ADVERSAS AO HALOPERIDOL

Fabiana Burdini MARGONATO¹; Maria de Fátima de Souza BONETTI¹; Paula NISHIYAMA².

1. Acadêmica do curso de Farmácia – Universidade Estadual de Maringá.

2. Farmacêutica-bioquímica, Doutora em Saúde Coletiva, Docente de Toxicologia, Departamento de Análises Clínicas – Universidade Estadual de Maringá – UEM – PR.

Autor responsável E-mail: pnishiyama@uem.br

Introdução

O haloperidol, fármaco pertencente à classe das butirofenonas, é um agente antipsicótico indicado no tratamento de diversas doenças, incluindo esquizofrenia, mania, distúrbios comportamentais, síndrome de Tourette e crises de ansiedade grave (MARTINDALE, 1999), tendo sido, por sua ampla ação, o neuroléptico mais prescrito em todo o mundo (BALDESSARINI, 1996).

Este medicamento possui características farmacológicas similares aos da classe dos fenotiazínicos (MARTINDALE, 1999) e apresenta-se disponível, no Brasil, com os nomes comerciais de Haldol® e Haloperidol®, nas formas de éster decanoato e sal lactato (KOROLKOVAS, 2001). A esterificação do fármaco resulta na liberação lenta do decanoato dos tecidos gordurosos, prolongando a duração da ação. Neste caso, as concentrações do fármaco são detectáveis no plasma por várias semanas após uma única administração do mesmo.

O haloperidol é completamente absorvido no trato gastrointestinal, sendo metabolizado no fígado, excretado na urina, no leite materno, nas fezes. Após administração oral, a meia-vida plasmática varia entre 12 e 38 horas, ligando-se cerca de 92% a proteínas plasmáticas. É amplamente distribuído nos tecidos e cruza a barreira hemato-encefálica (AHFS, 1999).

Apesar de ser amplamente prescrito, são descritos na literatura alguns efeitos indesejáveis, durante a farmacoterapia com este fármaco, como sedação, hipotensão, efeitos antimuscarínicos, porém os que ocorrem com maior frequência são os efeitos extrapiramidais (OLIVEIRA, 2002).

O objetivo deste trabalho foi investigar um caso descrito na ficha de Ocorrência Toxicológica do Centro de Controle de Intoxicações de Maringá (CCI-Maringá),

quanto à possibilidade de efeitos adversos terem sido provocados pela terapia com haloperidol.

Relato de caso

D.S.S., 12 anos, sexo masculino, foi atendido no Núcleo Integrado de Saúde Zona Norte (NIS – Zona Norte) de Maringá, acometido de diversos sintomas extrapiramidais. O Centro de Controle de Intoxicações de Maringá (CCI-Maringá) foi contactado para o fornecimento de informações referentes ao tratamento dos sintomas. Segundo informações coletadas nessa ocasião, o paciente já havia apresentado sintomas extrapiramidais, quando utilizava este medicamento, há cerca de vinte dias, na dose de quatro comprimidos de um mg, por dia.

Após esta primeira crise, o tratamento passou a ser de três comprimidos de um mg de haloperidol e um comprimido de biperideno de dois mg, diariamente. Cerca de sessenta dias, após o início da terapia com haloperidol, D.S.S. apresentou nova crise, com os mesmos sintomas, mesmo com a utilização de um antagonista específico, o biperideno, levando a mãe do paciente a procurar atendimento médico no NIS – Zona Norte.

Foram sugeridos pelo CCI-Maringá a suspensão do uso de haloperidol e o tratamento dos sintomas apresentados com a administração de diazepam cinco mg, sendo esta medida adotada pelo profissional que o assistia. O paciente passou uma noite sob cuidados médicos, tendo o quadro revertido. Após a alta, realizou-se visita domiciliar ao paciente onde não se observou nenhuma seqüela da reação adversa. Pesquisas bibliográficas foram realizadas e o Algoritmo de Naranjo (Tabela 1) foi aplicado para classificar a reação relatada, sendo o valor resultante da aplicação do algoritmo igual a oito, possibilitando classificar a reação como provável reação adversa.

Tabela 1. Algoritmo de Naranjo aplicado ao paciente D.S.S.

| | Sim | Não | Não sabe | Pontuação |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----|----------|-----------|
| 1. Existe informes prévios “convincentes” sobre esta reação? | +1 | 0 | 0 | 01 |
| 2. O evento adverso apareceu quando se administrou o medicamento em questão? | +2 | -1 | 0 | 02 |
| 3. A reação adversa melhorou quando se suspendeu o medicamento ou se administrou um antagonista “específico”? | +1 | 0 | 0 | 01 |
| 4. Reapareceu a reação adversa quando se administrou novamente o medicamento? | +2 | -1 | 0 | 02 |
| 5. Existem causas alternativas (além do fármaco) que puderam, por si só haver causado a reação? | -1 | +2 | 0 | 00 |
| 6. Reapareceu a reação quando se administrou um placebo? | -1 | +1 | 0 | 00 |
| 7. O medicamento se detectou no sangue (ou outro fluido) em concentrações tóxicas? | +1 | 0 | 0 | 00 |
| 8. A reação foi mais severa quando se aumentou a dose, ou menos severa quando se diminuiu? | +1 | 0 | 0 | 00 |
| 9. O paciente teve uma reação similar com o mesmo medicamento ou outros similares? | +1 | 0 | 0 | 01 |
| 10. O evento adverso foi confirmado por meio de uma evidência objetiva? | +1 | 0 | 0 | 01 |
| | Pontuação total | | | 08 |

Provada: ≥ 9 Possível: 1 - 4 Provável: 5 - 8 Duvidosa: ≤ 0

Discussão

O mecanismo preciso da ação antipsicótica do haloperidol é ainda desconhecido. Entretanto, a inibição dos receptores de catecolaminas pode ser importante para entender seu mecanismo de ação. O fármaco também inibe a recaptção de diversos neurotransmissores no cérebro. Assim, o fármaco parece ter uma ação de antagonismo dopaminérgico central forte e fraca atividade anticolinérgica central (AHFS, 1999).

Assim, como outros antagonistas do receptor da dopamina, o haloperidol pode causar reações extrapiramidais, supondo-se haver uma relação estreita entre a dose terapêutica efetiva e a que causa tais sintomas (MICROMEDEX, 2002). Estas reações ocorrem frequentemente na utilização terapêutica do medicamento, especialmente durante os primeiros dias da terapia. Na maioria dos pacientes, elas consistem em sintomas parkinsonianos, que variam de brandos a moderados em severidade e que geralmente são reversíveis, após descontinuar a terapia.

Outras reações adversas neuro-musculares, também consideradas efeitos extrapiramidais, foram relatadas menos frequentemente, mas são quase sempre mais graves, e incluem impossibilidade motora (acatsia), distonia tardia, e reações distônicas como hiperreflexia, opistotonia, crises oculogíricas (AHFS, 1999; MARTIN-

DALE, 1999; MICROMEDEX, 2002). Geralmente, a ocorrência e a severidade da maioria das reações extrapiramidais estão relacionadas à dose, já que estas reações ocorrem em doses relativamente altas e desaparecem ou se tornam menos graves com redução da dose. Entretanto, há relatos também de reações extrapiramidais graves que ocorreram com a utilização de doses baixas (AHFS, 1999; MARTINDALE, 1999).

O haloperidol produz bloqueio competitivo dos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos, no sistema mesolímbico para produzir a ação antipsicótica. Assim, fármacos com ação anticolinérgica contrapõem-se aos efeitos extrapiramidais (OLIVEIRA, 2002). Deste modo, os anticolinérgicos auxiliam pacientes acometidos por sintomas extrapiramidais, diminuindo acetilcolina na via nigroestriatal (BALDESSARINI, 1996), já que esta é uma maneira de restabelecer o equilíbrio entre dopamina e acetilcolina. A maioria dos pacientes responde rapidamente ao tratamento com droga anticolinérgica, mas, se a reação persistir, recomenda-se que o uso de haloperidol seja suspenso (OLIVEIRA, 2002).

Os anticolinérgicos centrais exercem seus efeitos antiparkinsonianos, bloqueando a ação colinérgica central da acetilcolina, aliviando os sintomas decorrentes do déficit da recaptção de dopamina. Os medicamentos desta classe comercializados, no Brasil, são: biperideno, metixeno e triexifenidil (MARTINDALE, 1999).

Na literatura, há um grande número de agentes descritos como efetivos no tratamento destes distúrbios extrapiramidais, tais como apomorfina, biperideno, propranolol e difenidramina. Entretanto, agentes convencionais, como a difenidramina, podem, nem sempre, resultar na melhora do quadro de reações distônicas (MICROMEDEX, 2002). Há também relatos do emprego de substâncias como a nicotina e a vitamina E para a diminuição dos efeitos adversos do haloperidol (ERANTI, V.S.; GANGADHAR, B.N.; JANAKIRAMAIAH, N., 1998; LEVIN, E.D.; WILSON, W.; ROSE, J.E.; MCEVOY, J., 1996), nem sempre eficazes.

No caso estudado, o antagonista colinérgico de ação central utilizado foi o biperideno, disponível no comércio brasileiro com o nome de Akineton® (KOROLKOVAS, 2001). Após a primeira crise de sintomas extrapiramidais apresentada pelo paciente, a utilização do biperideno, um antagonista colinérgico de ação central, foi útil, aliviando os sintomas. No entanto, o prolongamento da utilização do haloperidol, por cerca de sessenta dias, mesmo que associado ao anticolinérgico de ação central, fez com que o paciente apresentasse uma nova crise de sintomas extrapiramidais graves, restando apenas a alternativa de tratamento sintomático de emergência com a administração de diazepam que, neste caso, teve função de relaxante muscular e ansiolítico, e suspensão do haloperidol. A conduta tomada, após a segunda crise, foi de suspender o medicamento, já que a

utilização de um antagonista específico já não tinha mais o efeito desejado. Após a suspensão do uso do haloperidol, os sintomas extrapiramidais desapareceram dentro de poucos dias.

Para elucidar o caso, foi aplicado, durante a visita domiciliar ao paciente, o Algoritmo de Naranjo, que é um questionário com dez perguntas referentes à utilização do medicamento. Para cada resposta (sim / não / não sabe) é atribuído um valor, cuja somatória de pontos classifica a reação apresentada como provada, provável, possível ou duvidosa em relação ao uso do medicamento (figura 1). No presente caso, o resultado da aplicação do algoritmo foi igual a oito, podendo-se classificar a reação como provável.

Observa-se, na literatura, que, além dos efeitos extrapiramidais (LOPEZ RÓIS, 1986; KING, 1995; BROCKMOLLER, 2002), também, há relatos de reações adversas não extrapiramidais, como disfunções sexuais (BOBES, 2003), hipersecreção de prolactina (SAARIALHO-KERE, 1988), hipertermia (CALORE, 1988), edema, prurido e calor no local da injeção (HAMANN, 1990), neutropenia (JURIVICH, 1987) e colestase (DINCISOY, 1982), entre outros diversos problemas relacionados ao uso deste medicamento que estão resumidamente apresentados na tabela 2.

Tabela 2 – Estudos relacionados ao uso terapêutico de haloperidol relatando problemas que o uso terapêutico do medicamento pode trazer:

| Autor, ano | Conclusões |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BOBES, 2003. | Em um estudo com 636 pacientes, 38,1% destes apresentaram disfunções sexuais após o uso terapêutico de haloperidol. Essas disfunções parecem estar relacionadas à dose utilizada. |
| BROCKMOLLER, 2002. | Pacientes com atividade aumentada ou diminuída da enzima hepática citocromo p-450 estão mais susceptíveis a reações extrapiramidais após o uso de haloperidol. |
| KING, 1995. | Em 55 voluntários saudáveis que receberam haloperidol, disforia ocorreu em 40% dos experimentadores, entretanto, acatsia ocorreu em apenas 8% destes pacientes. Todos os sintomas foram transitórios.' |
| CALORE, 1988. | Uma paciente de 21 anos, ao fazer uso terapêutico de haloperidol, desenvolveu quadro de hipertermia e rigidez muscular. |
| HAMANN, 1990. | Entre pacientes que receberam injeção de haloperidol na concentração de 100 mg/mL, 7,7% dos pacientes apresentaram reações no local da injeção como edema, vermelhidão, prurido e calor. Essas reações ocorreram com menor incidência quando a concentração do fármaco era de 50 mg/mL. |
| SAARIALHO-KERE, 1988. | Entre 12 usuários voluntários do medicamento, o haloperidol induziu aumento moderado dos níveis plasmáticos de prolactina. |

| Autor, ano | Conclusões |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| JURIVICH, 1987. | Os autores reportaram um caso de neutropenia induzida pelo uso terapêutico de haloperidol. |
| LOPEZ RÓIS, 1986. | Em um estudo com 22 pacientes que receberam cleboprida, ou metoclopramida ou haloperidol, a ocorrência de movimentos discinéticos foi de 45,5%, a de crises oculogíricas foi de 40,9%, a de agitação foi de 40,9% e a de reações hipertônicas foi de 36,4%. Essas reações cessaram após administração intravenosa de difenidramina ou biperideno. |
| DINCSOY, 1982. | Os autores relataram um caso de um paciente de 15 anos que após terapia com haloperidol começou a desenvolver doença hepática colestatia crônica. |

Conclusões

Dados encontrados em literatura e o resultado da aplicação do Algoritmo de Naranjo sugerem fortemente que os sintomas apresentados por este paciente tenham sido decorrentes da utilização terapêutica de haloperidol. Os medicamentos, mesmo quando utilizados nas doses recomendadas, têm o seu risco e devem ser utilizados, de forma racional de modo que as reações adversas, quando inevitáveis, sejam ao menos minimizadas.

Referências Bibliográficas

AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE. *Drug Information*. 41 ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 1999. 3350p.

BALDESSARINI, R.J. Fármacos e o tratamento de distúrbios psiquiátricos - psicose e ansiedade. In: HARDMAN, J. G. & LIMBIRD, L. E. (editors) - *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 9ed. México: The McGraw - Hill Companies, 1996, p.293-309.

BOBES, J.; GARC A-PORTILLA, M.P.; REJAS, J.; HERNANDEZ, G.; GARCIA-GARCIA, M.; RICO-VILLADEMOROS, F.; PORRAS, A. Frequency of Sexual Dysfunction and Other Reproductive Side effects in Patients with Schizophrenia Treated with Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, or Haloperidol: The Results of the EIRE Study. *J. Sex. Marital. Ther.* v. 29, n.2, p. 125-147, 2003.

BROCKMOLLER, J.; KIRCHHEINER, J.; SCHMIDER, J.; WALTER, S.; SACHSE, C.; MULLER-OERLINGHAUSEN, B.; ROOTS, I. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther.* v. 72, n.4, p. 438-452, 2002.

CALORE, E.E.; CAVALIERE, M.J.; PEREZ, N.M.; RUSSO, D.H.; WAKAMATSU, A.; RAZZOUK, D. Hyperthermic reaction to haloperidol with rigidity, associated to central core disease. *Acta Neurol.* v.16, n.4, p.157-161, 1992.

DINCSOY, H.P.; SAELINGER, D.A. Haloperidol-induced chro-

nic cholestatic liver disease. *Gastroenterology.* v.83, n.3, p.694-700, 1982.

ERANTI, V.S.; GANGADHAR, B.N.; JANAKIRAMAIAH, N. Haloperidol-induced extrapyramidal reaction: lack of protective effect by vitamin E. *Psychopharmacology*, v. 140, n.4, p. 418-420, 1998.

HAMANN, G.L.; EGAN, T.M.; WELLS, B.G.; GRIMMIG, J.E. Injection site reactions after intramuscular administration of haloperidol decanoate 100 mg/mL. *J. Clin. Psychiatry*, v.51, n.12, p.502-504, 1990.

JURIVICH, D.A.; HANLON, J.; ANDOLSEK, K. Neuroleptic-induced neutropenia in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* v.35, n.3, p.248-250., 1987.

KING, D.J.; BURKE, M.; LUCAS, R.A. Antipsychotic drug-induced dysphoria. *Br J Psychiatry*, v. 167, n.4, p.480-482, 1995.

KOROLKOVAS, A. Fármacos psicotrópicos. In: *Dicionário Terapêutico Guanabara*. 8ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 583p.

LEVIN, E.D.; WILSON, W.; ROSE, J.E.; MCEVOY, J. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, v.15, n.5, p. 429-436, 1996.

LOPEZ RÓIS, F.; COUCE PICO, M.; CALVO FERNANDEZ, J.; NOVO I.; CASTRO-GAGO, M. Drug-induced extrapyramidal syndrome. A propos of 22 cases. *Q. J. Med.* v.59, n.230, p.549-556, 1986.

MARTINDALE: *The Extra Pharmacopoea*. 32ed. Tauton Massachusetts: World Color Book Services, 1999. 2315p.

MICROMEDEX Drug Evaluations. Disponível em: <http://www.healthcare.micromedex.com/mdxcgi/htmlpdisp.exe>. Acesso em 06/06/2003.

OLIVEIRA, I.R. Antipsicóticos. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 6. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p.271-290.

SAARIALHO-KERE, U. Psychomotor, respiratory and neuroendocrinological effects of nalbuphine and haloperidol, alone and in combination, in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* v.26, n.1, p.79-87, 1988.